

デング熱に関する最近の話題



2014年10月16日
高崎智彦 (国立感染症研究所ウイルス第一部)

1

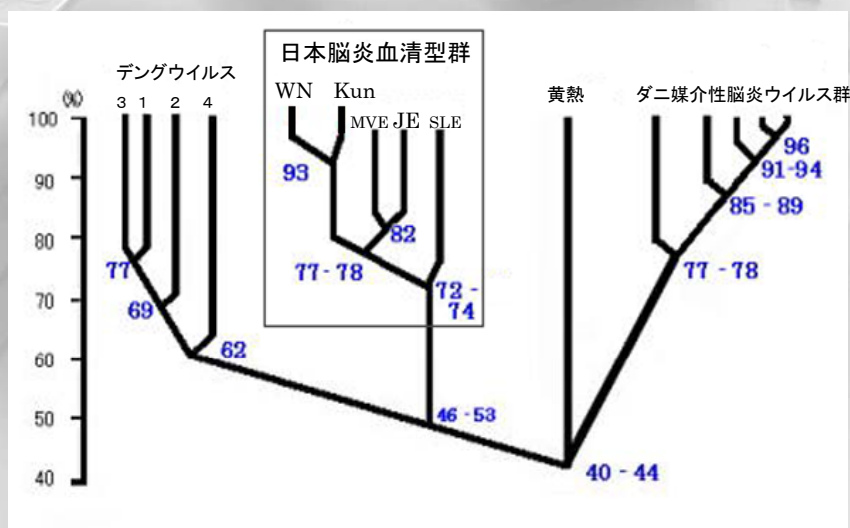
節足動物媒介性ウイルスは、 arthropod-borne virus アルボ ウイルスと総称される

アルボウイルスは、節足動物によりヒトや脊椎動物にウイルスが伝播するという疫学的な共通性に基づいた概念であり、ウイルス学的な分類上その中には、フラビウイルス科、トガウイルス科、ブニヤウイルス科、レオウイルス科などのウイルスが含まれる。

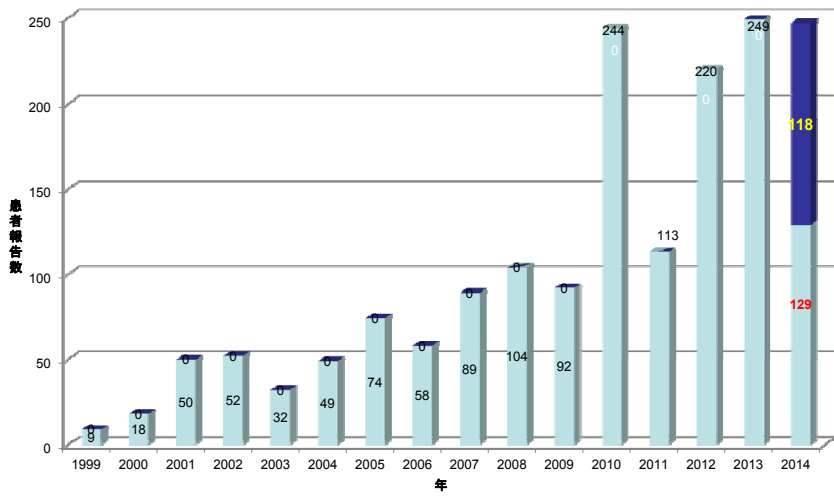
アルボウイルス一覧

媒介昆虫	病名またはウイルス名	ウイルス科 (属)	
カ	◆黄熱	◆西ナイル熱/脳炎	フラビウイルス (フラビウイルス)
	◆デング熱	◆ロシオ	
	◆日本脳炎	◆ムレー-溪谷脳炎	トガウイルス (アルファウイルス)
	◆セントマイ脳炎	◆アエッセルス TM ン	
	◆西部ウマ脳炎	◆オニョニョン	
	◆東部ウマ脳炎	◆ロスリバー	
	◆ベネズエラウマ脳炎	◆シンドビス	ブンヤウイルス (ブンヤウイルス)
	◆チクングニア	◆マヤロ熱	
	◆ブンヤンウェラ	◆タヒナ	ブンヤウイルス (フレボウイルス)
	◆ブンヤウイルスC群	◆ラ・クロス	
◆カリフォルニア脳炎	◆シンプ群*		
サシチョウバエ	◆リフトバレー熱		ブンヤウイルス (フレボウイルス)
	◆サシチョウバエ熱		ブンヤウイルス (フレボウイルス)
スカカ	◆小胞性口内炎		ラプトウイルス (ベシクロウイルス)
	◆オロボウチェ		ブンヤウイルス (オロボウチェ)
マダニ	◆ロシア春夏脳炎	◆オムスク出血熱	フラビウイルス (フラビウイルス)
	◆中央ヨーロッパ TM 脳炎	◆キャサスル森林熱	
	◆跳躍病		ブンヤウイルス (ナイロウイルス)
	◆クリミヤールコンゴ出血熱	SFTSV	
	◆コロラドダニ熱		
◆ケメロボ		レオウイルス (オルビウイルス)	

フラビウイルス属の系統樹



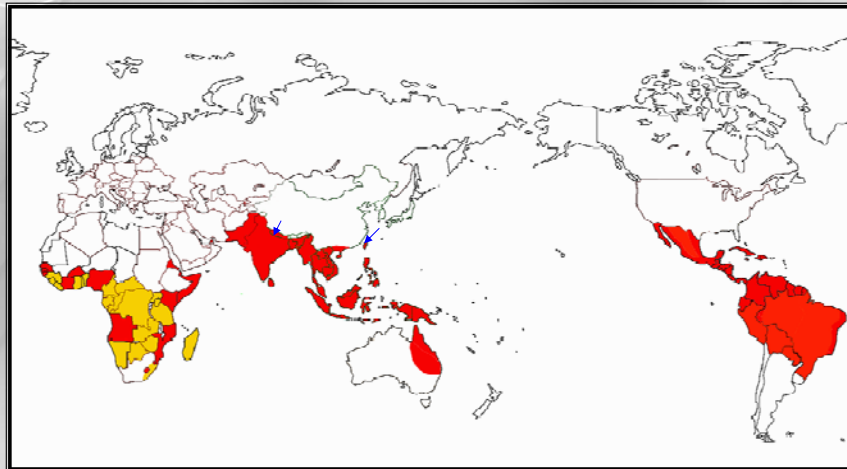
デング熱報告症例数



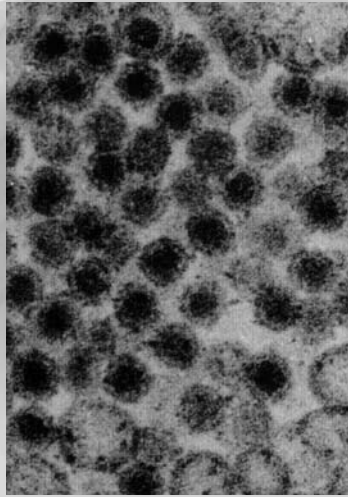
2014年は第37週現在

【水色は輸入症例数、青は国内発生数】

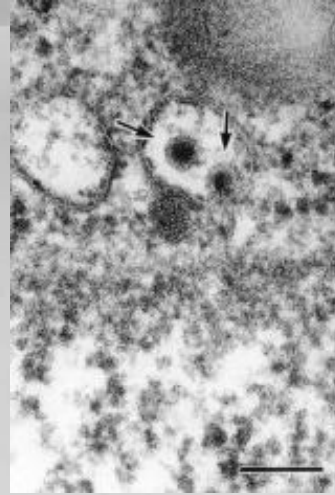
Dengue endemic area



デングウイルス

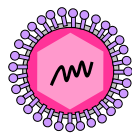


蚊細胞で増殖 (C6/36細胞)



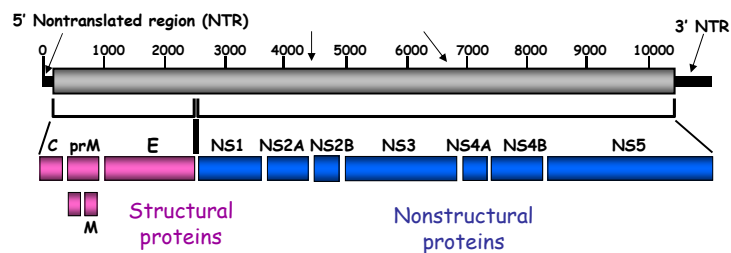
ヒト単核球内で増殖したデングウイルス

フラビウイルスの構造について



プラス鎖RNAウイルス(11kb長)

3つの構造蛋白、7つの非構造蛋白、非翻訳領域から構成される



デングウイルス検査

デング感染症疑い患者血清・尿
(日本人帰国者、外国人入国者)

発熱、頭痛、発疹、筋肉痛、関節痛等
血小板数減少、肝機能障害など

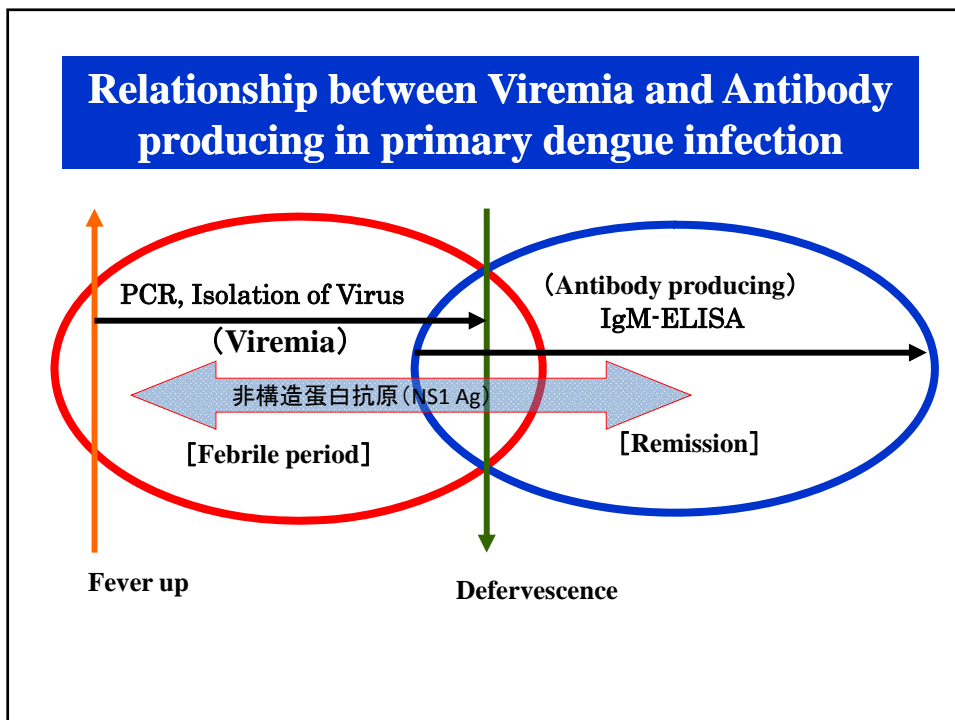
国立感染症研究所
ウイルス第一部
第二室

- 1) 抗体検査
抗デングウイルスIgM捕捉ELISA (IgG)
- 2) 遺伝子検出検査
Real-time PCR (TaqMan法)
Nested PCR
- 3) ウイルス分離
蚊由来細胞c6/36への接種
- 4) ウイルス抗原検査
NS1抗原検出ELISA

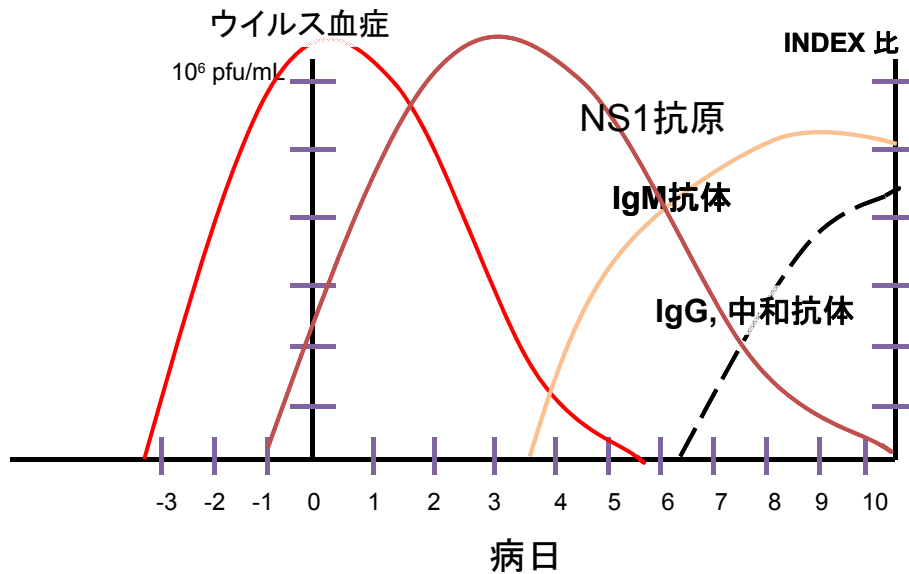
- ・血清型の特定
- ・塩基配列の決定
- ・各地域の新規
ウイルス株の分離

↓

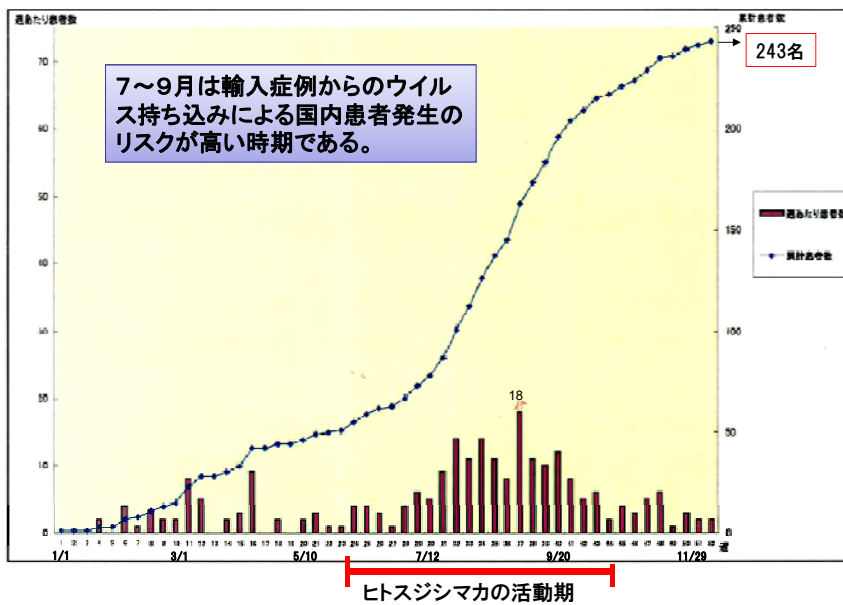
トレンドの把握



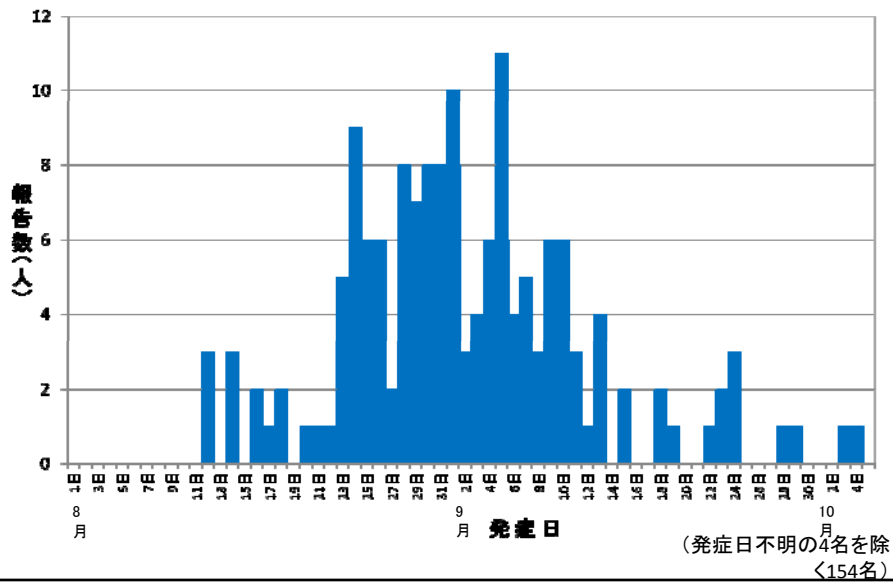
ウイルス血症と抗体上昇の関係



2010年の我が国におけるデング熱輸入症例



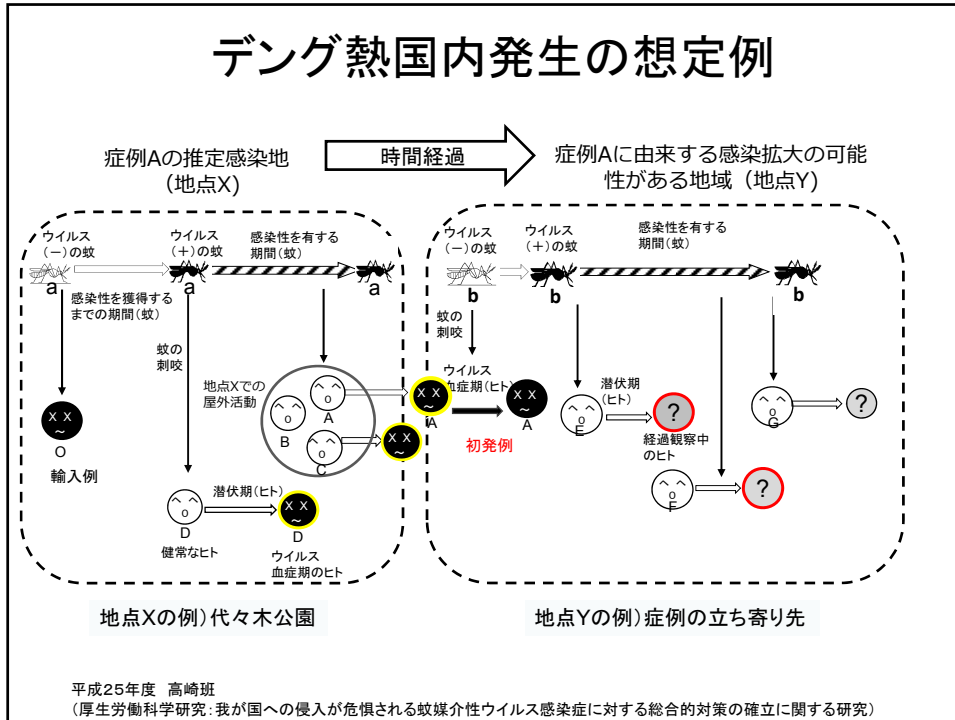
デング熱の国内感染症例の発生状況 (平成26年8月27日～10月10日厚生労働省公表:発症日別)



デング熱の国内感染症例の性・年齢別状況 (平成26年8月27日～10月10日厚生労働省公表)

年齢階級	男性	女性	計
10歳未満	4	1	5
10代	14	17	31
20代	27	26	53
30代	12	7	19
40代	12	11	23
50代	11	3	14
60代	8	0	8
70代	4	1	5
計	92	66	158

デング熱国内発生 の 想定例




Subject: DENGUE VIRUS INFECTION - GERMANY ex JAPAN -

From: Greutelaers, Benedikt [mailto:GreutelaersB@rki.de] On Behalf Of IHR-Postfach, RKI
 Sent: Tuesday, January 07, 2014 5:48 PM
 Dear colleagues,
 we would like to inform you about a case of dengue virus infection in a German traveler returning from Japan (Honshu). Because a case of dengue fever imported from Japan was considered very unusual, confirmation from a second serum sample was sought and finally obtained in late 2013. We wanted to await the results of the second serum sample before informing you. The colleagues from the **Bernhard Nocht Institute of Tropical Medicine, Hamburg, Germany**, the National Reference Center for Tropical Infections, who performed the laboratory tests on the first and second serum sample, will also post this event to ProMed-Mail.

Contact person is Prof. **Klaus Stark at the Robert Koch Institute in Berlin, Germany** (starkk@rki.de).
 With kind regards
 On behalf of the Robert Koch-Institute
 Benedikt Greutelaers

情報提供のメール




Case description

A previously healthy 51 year old woman sought treatment in a hospital in Berlin, Germany, on 09. September 2013 after returning from a travel to Japan (Honshu). **Since 03. September 2013** she suffered from fever up to 40° C and nausea, followed by a maculopapular rash. Nine days before admission she had returned from a 2 week round trip (**19. August – 31. August**) from Japan:

- 19.-21. Ueda, Nagano prefecture
- 21.-24. Fuefuki, Yamanashi prefecture
- 24.-25. Hiroshima
- 25.-28. Kyoto
- 28.-31. Tokyo

症例、旅程



Jonas Schmidt-Chanasit wrote:

We are using the same **ELISA from Biorad for DENV NS1 antigen detection** and in addition the combined rapid tests from SD for NS1, IgM and IgG (SD BIOLINE Dengue Duo NS1 Ag + Ab Combo). For DENV IgG and IgM detection **IFA** was also applied, VNTs are running.

返信メール

Serological results:

- ✓ 7 dao:
 - IgG (IFA/rapid test): 1:20.480 / positive
The patient has a vaccination history of YF vaccine in 2009.
 - IgM (IFA/rapid test): 1:320 / positive
 - NS1 (ELISA/rapid test): OD was "over" = positive/positive
 - RT-PCR: negative

- ✓ 110 dao:
 - IgG (IFA/rapid test): 1:640 / weak positive
 - IgM (IFA/rapid test): <1:20 /negative (IgM seroreconversion)
 - NS1 (ELISA/rapid test): negative / negative
 - diagnosis: past DENV infection

VNTs are running. IFA titers for JEV, WNV, TBEV, YF will be available tomorrow for the 2nd serum sample.

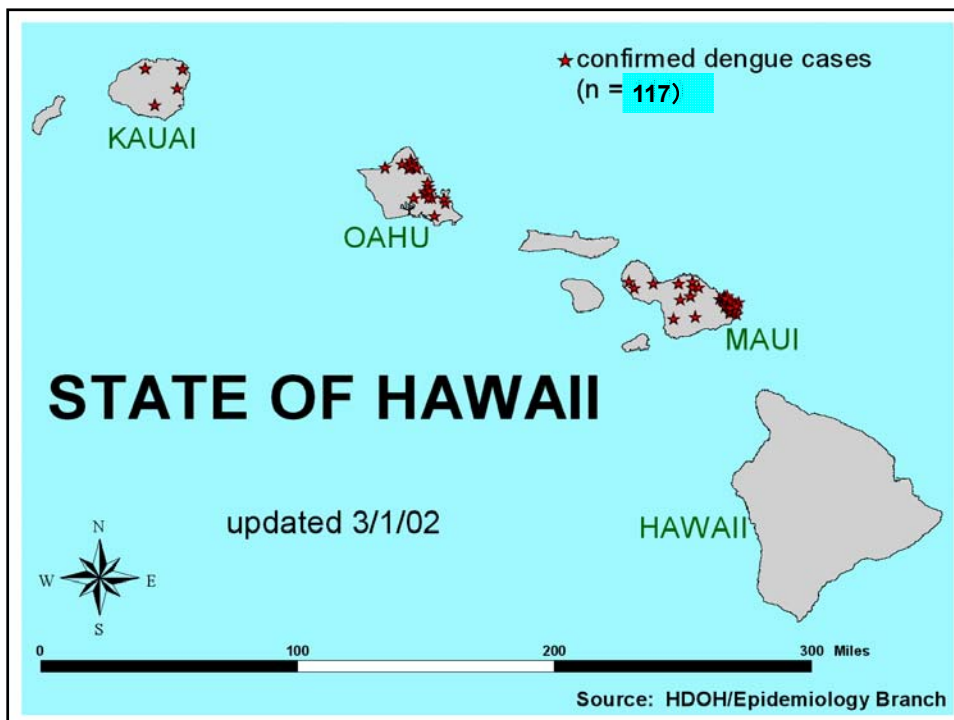
本症例に関するまとめ(1)

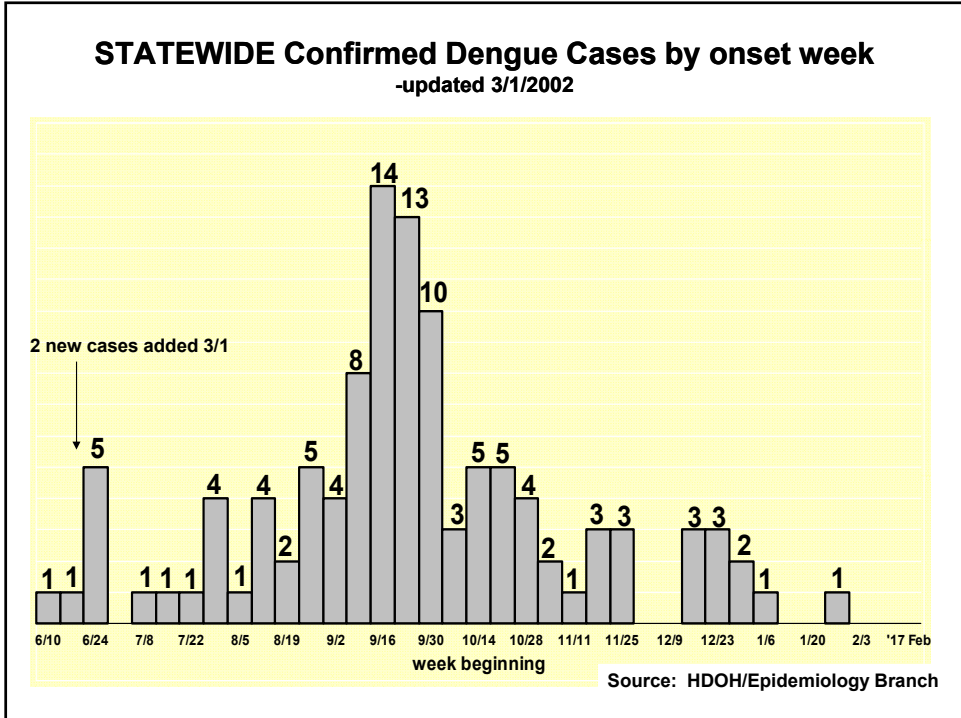
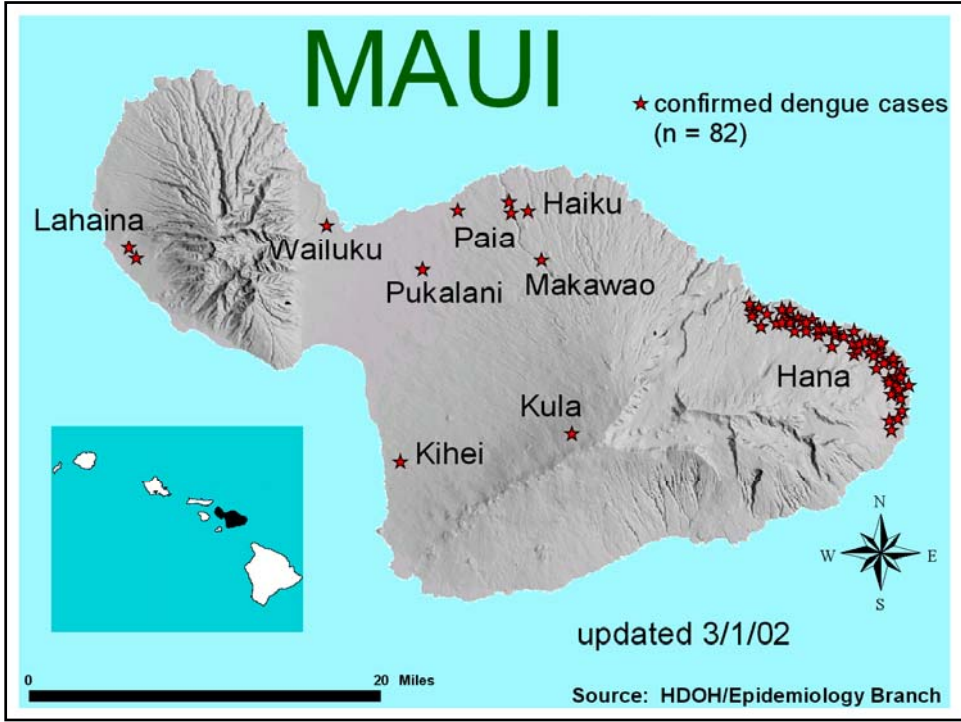
- ドイツ帰国後、3日目に発病している。
- 実験室診断の結果ら、デング熱であることはまず間違いがない。→中和試験で2型感染まで確定している。(血清を分与してもらい感染研でも検査中)
- 往復ともに直行便である。
- 機材(航空機)は成田 - フランクフルト間以外にはニューヨーク、サンフランシスコ便として用いることがある。たまにドバイに使用することがある。

空港デングの可能性もあるが、日本で感染した可能性は高い!

本症例に関するまとめ(2)

- 多くのデング熱患者は蚊に刺された記憶がない。また、デング熱の潜伏期は3～7日程度であることが多い。日本で感染したとすると旅程の後半である京都、東京で感染した可能性も考えるべきである。
- 日本国内で患者が確認されていないが、夏期にデング熱様患者が来院しても、海外渡航歴がなければ、まず医師はデング熱を考えない。したがって10～20人程度の小流行がおこっても見過ごされる可能性はある。





積極的な蚊対策により、ハワイのデング熱流行は1シーズンで沈静化した。

•ハワイ諸島でハワイ島にはネッタイシマカが生息する。

•2001~'02年に流行したマウイ、オアフ、カウアイ島には、ヒトスジシマカが生息し、ネッタイシマカは生息しない！



重症デング熱(デング出血熱)は、2度目の感染時に多発する。

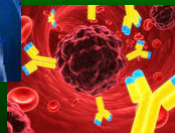
ウイルス・抗体複合物はFcγレセプター発現細胞においては、感染性を有するものが存在する。

ADE (Antibody dependent enhancement effect) が評価できれば、重症化を予測することが可能となる。

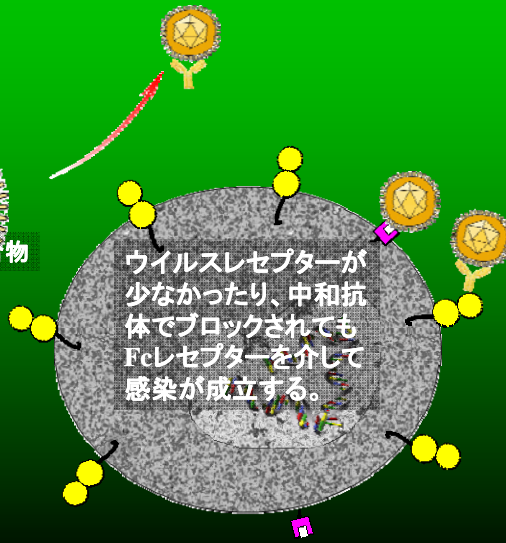
小児のデングウイルス初感染と再感染におけるデング出血熱/ショック症候群の発生頻度


	デング出血熱 (DHF grade 1, 2)	デングショック症候群 (DHF grade 3,4)
初感染 (1-14y)	0.18%	0.007%
再感染 (1-14y)	2.01%	1.14%


デングウイルス抗体によるEnhancement 効果



生体内には多くのFcレセプター
発現細胞が存在する！




 **DHF patients, 2 years old**




The mortality rate was 8.4%
(January-February, 2005)

336 cases → 263 had clinical features compatible with DHF
(22 deaths) 73 were diagnosed as suspected DF

 **どのような Dengue ワクチンが望まれるか**

- 1) Dengue ウイルス 1-4 型すべてに対して高レベルの防御免疫(中和抗体)を誘導する。
- 2) ワクチン接種者に Dengue 出血熱が多発しない。
- 3) 安価



Dengue candidate vaccines

Developer	Partner	Approach	Genes	Status
Mahidol Univ.	Sanofi Pasteur	Cell culture Passage	10	Phase 2 trials No longer being evaluated
WRAIR	Glaxo SmithKline	Cell culture Passage	10	Phase 2, adults & Children
Acambis	Sanofi Pasteur	Yellow fever – Dengue chimera	2+8	Phase 2, adults
NIH	Biological E Butantan	Dengue-Dengue Δ-30 chimera, Δ-30 attenuated	2+8	Phase 1-2 adults
CDC	In Viragen	Dengue-Dengue chimera	2+8	Preclinical
FDA/WRAIR		3' mutation	10	Preclinical

デングウイルスキメラワクチンはまだ成功せず Construction of CYD-TDY; Sanofi Pasteur

